

Сравнительный анализ проводимой интенсивной терапии пациентам с оценкой по шкале PRISM ≥ 8 баллов

Вид терапии	Выжившие, n=8	Умершие, n=16	p
Средняя жидкостная нагрузка в первые 2 часа, мл/кг в час	7,3 $\pm$ 6,25	5,93 $\pm$ 6,84	0,909 ^a
Средняя жидкостная нагрузка в первые сутки, мл/кг в час	2,85 $\pm$ 1,78	6,4 $\pm$ 7,6	0,141 ^a
Оценка по инотропной шкале в первые 2 часа, баллы	10,25 $\pm$ 11,85	9,3 $\pm$ 6,3	0,803 ^a
Оценка по инотропной шкале через сутки, баллы	9,38 $\pm$ 6,23	19,77 $\pm$ 12,77	0,049 ^a
Начало механической вентиляции легких, количество пациентов, n (%):			
– при поступлении	5 (62,5%)	9 (56,2%)	0,88 ^b
– в течение 1 суток	3 (37,5%)	7 (43,8%)	
Проведение ГДФ при поступлении, количество пациентов, n (%)			
– проводилась	6 (75%)	3 (18,75%)	0,025 ^b
– не проводилась	2 (25%)	13 (81,25%)	

Примечания: ^a – критерий Стьюдента, ^b – критерий χ^2 .

ЛИТЕРАТУРА

1. Balakrishnan G., Aitchison T., Hallworth D., Morton N. S. Prospective evaluation of pediatric risk of mortality (PRISM) score // Arch. dis. child. – 1992. – Vol. 67. – P. 196–200.
2. Bone R. C., Balk R. A., Cerra F. B. et al. and members of ACCP. SCCM Consensus Conference: Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis // Chest. – 1992. – Vol. 101. – P. 1644–1655; and «Crit. care. med». – 1992. – Vol. 20. – P. 864–874.
3. Dellinger R. P., Levy M. M., Carlet J. M. et al. Surviving sepsis campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock 2008 // Crit. care. med. – 2008. – Vol. 36. – P. 296–327.
4. Leclerc F., Leteurre S., Duhamel A., Grandbastien B., Proulx F., Gauvin F., et al. Cumulative influence of organ dysfunction and septic state on mortality of critically ill children // Am j. respir. crit. care med. – 2005. – Vol. 171. – P. 348–353.
5. Leteurre S., Martinot A., Duhamel A., Proulx F., Gransbastien B., Cotting J., et al. Validation of pediatric logistic organ dysfunction (PELOD) score: prospective, observational, multicentre study // Lancet. – 2003. – Vol. 362. – P. 192–197.
6. Foland J. A., Fortenberry J. D., Warshaw B. L., et al. Fluid overload before continuous hemofiltration and survival in critically ill children: a retrospective analysis // Crit. care med. – 2004. – Vol. 32 (8). – P. 1771–1776.

Поступила 25.10.2012

Н. В. ЦЫГАН², С. А. КАРТАВЕНКОВ^{1,3}, Т. Е. ПРИВАЛОВА¹, С. Н. ДИДЕНКО²

ОСОБЕННОСТИ НУТРИТИВНОГО СТАТУСА ДЕТЕЙ С ОСТРЫМИ ЛЕЙКОЗАМИ ПО ДАННЫМ ИССЛЕДОВАНИЯ СЫВОРОТОЧНЫХ БИОХИМИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ

¹Кафедра госпитальной педиатрии ГБОУ ВПО КубГМУ Минздрава России, Россия, 350063, г. Краснодар, ул. Седина, 4;

²клинико-диагностическая лаборатория ГБУЗ «Детская краевая клиническая больница» МЗ КК, Россия, 350007, г. Краснодар, пл. Победы, 1;

³специализированная лаборатория ООО «Краевой нефрологический центр», Россия, 350086, г. Краснодар, ул. Черкасская, 22, тел. 8-918-1370544. E-mail: nobisimplex@mail.ru

В статье представлено изучение маркеров белкового статуса у детей с острыми лейкозами в условиях лечения курсами полихимиотерапии в стационаре. Авторы оценивают диагностическую информативность отдельных биохимических анализов для диагностики вторичной нутритивной недостаточности. Концентрация трансферрина – наиболее эффективный тест, рано отражающий развитие нутритивной недостаточности. Авторами предложено использовать математический расчет концентрации трансферрина по регрессионной белковой модели в качестве альтернативы прямому иммунотурбидиметрическому исследованию.

Ключевые слова: вторичная нутритивная недостаточность, лабораторная диагностика в педиатрии, острые лейкозы, сывороточные биохимические маркеры, трансферрин.

N. V. TSYGAN², S. A. KARTAVENKOV^{1,3}, T. E. PRIVALOVA¹, S. N. DIDENKO²

FEATURES NUTRITIONAL STATUS OF CHILDREN WITH ACUTE LEUKEMIA ACCORDING TO THE STUDY OF SERUM BIOCHEMICAL MARKER

¹*Department of hospital pediatrics GBOU VPO KubGMU Ministry of Russia, Russia, 350063, Krasnodar, str. Sedin, 4;*

²*clinical diagnostic laboratory GBUZ «Children regional clinical hospital» MZ KK, Russia, 350007, Krasnodar, Pobedt sgr., 1;*

³*a specialized laboratory OOO «Regional nephrology center», Russia, 350086, Krasnodar, str. Cherkaskay, 22, tel. 8-918-1370544. E-mail: nobisimplex@mail.ru*

This paper describes a study of markers of protein status in children with acute leukemia in treatment courses of chemotherapy in the hospital. The authors assess the diagnostic information content of individual biochemical analytes for the diagnosis of secondary nutritional deficiency. The concentration of transferrin – the most effective test, reflecting the early development of nutritional deficiency. The authors proposed to use the math transferrin concentration on protein regression model as an alternative to direct immunoturbidimetric study.

Key words: secondary nutrition insufficiency, laboratory diagnostic in pediatric, acute, leukemia serum biochemical markers, transferrin.

Введение

Нутритивная недостаточность (НН) – синдром, характеризующийся дефицитом или дисбалансом макро- и/или микронутриентов, вызывающий функциональные, морфологические расстройства и нарушения гомеостаза [1, 6, 13]. Вторичная НН и связанные с ней осложнения являются важнейшей составляющей тяжелых соматических, хирургических и инфекционных заболеваний, в т. ч. у детей с острыми лейкозами, получающих курсы полихимиотерапии (ПХТ) [2, 3, 8, 11].

В современных условиях ключевым звеном в диагностике НН являются лабораторные тесты, представленные в основном определением концентрации индивидуальных белков и их фракций в сыворотке крови [1, 7, 11].

Наиболее часто используемым в клинической практике маркером вторичной НН является альбуминовая фракция общего белка сыворотки крови. Сывороточный альбумин является хорошим прогностическим параметром выживаемости, но в противоположность общепринятому мнению отражает тяжесть заболевания, а не степень недостаточности питания, хотя замедленное возвращение показателя к нормальным значениям после острой фазы заболевания может быть следствием неадекватного потребления белка и энергии [13].

Идеальный нутритивный маркер должен быстро отвечать на изменение в потреблении пищи, гиперметаболизм и не подвергаться влияниям других патогенетических механизмов [11]. Измерения должны быть относительно недорогими и доступными для большинства клиник. Требования к анализам: короткий биологический период полужизни, существование в небольшом пуле, предсказуемый катаболизм и высокая скорость синтеза, причем исключительно в ответ на потребление белка или аминокислот [7]. Концентрация трансферрина наряду с преальбумином – наиболее соответствующие вышеперечисленным требованиям маркеры НН. Но иммунологическое определение данных белков достаточно дорого и требует специального оборудования, что ограничивает использование данных тестов в рутинной практике лечебно-профилактических учреждений [5].

Ранняя диагностика НН позволит подобрать наиболее адекватную терапию для своевременной и эффек-

тивной коррекции расстройств белкового и энергетического обмена при критических состояниях [2, 3, 8].

Целью работы являются разностороннее изучение маркеров белкового статуса у детей с острыми лейкозами в условиях лечения курсами полихимиотерапии (ПХТ) в специализированном гематологическом стационаре, оценка их взаимосвязи и определение диагностической информативности отдельных биохимических анализов для диагностики вторичной НН у этой категории пациентов.

Материалы и методы исследования

В первой части работы из госпитализированных на данный момент отобрали группу (I) из 17 пациентов не ранее второго курса ПХТ и группу сравнения (II) из 14 клинически здоровых, консультируемых по поводу соматической патологии, детей. Медиана возраста в обеих группах составила 4,5 года. Во второй экспериментальной серии оценивали корреляционные взаимоотношения между совокупными данными определения биохимических анализов в свободной нерандомизированной выборке из 109 детей, перенесших не менее двух курсов ПХТ в прошлом. Медиана возраста – 7,8 года.

Нозологической стратификации не производилось, т. к. мы считаем развитие вторичной НН неспецифической реакцией организма ребенка на синдром лизиса опухоли и токсичность ПХТ.

В ходе исследования в сыворотке венозной крови определяли концентрации: общего белка – биуретовой реакцией, альбуминов – спектрофотометрическим методом с бромкрезоловым зеленым. Содержание глобулиновой фракции оценивали по разности концентраций общего белка и альбуминов, коэффициент «альбумины/глобулины» – по отношению соответствующих групп белков. Измеренную концентрацию трансферрина определяли автоматизированным кинетическим иммунотурбидиметрическим методом с расчетом по 5-точечной калибровочной кривой. Непрямое (расчетное) определение трансферрина включало: насыщение аликвоты сыворотки избытком ионов Fe^{3+} из раствора $FeCl_3$ (89,5 мкмоль/л) в течение 10 минут; добавление 300 мг легкой фракции порошка $MgCO_3$ для сорбции несвязавшихся

ионов Fe^{3+} и центрифугирование в течение 10 минут при 3000 об/мин; определение в супернатанте концентрации неорганического железа фотометрическим ференовым тестом – получение показателя ОЖСС [4]; математический расчет концентрации сывороточного трансферрина по выведенному нами ранее уравнению: $\text{calcTf} = 0,2589 + 0,03721 \cdot \text{ОЖСС}$ [5]. Все исследования выполнены на автоматическом биохимическом анализаторе «AU-640» («Olympus», Япония) с использованием тест-систем фирм «Thermo Fisher Scientific Oy» (Финляндия) и «Beckman Coulter» (США). Статистическая обработка включала анализ корреляционной взаимосвя-

зи между отдельными маркерами белкового статуса и оценку достоверности различий концентраций биохимических аналитов в группах детей. Все расчеты проводились с использованием пакета прикладных программ «STATISTICA® 6.0» [9]. Вследствие значительного отклонения распределения в обеих выборках от нормального статистическим инструментом был избран непараметрический критерий Манна-Уитни [12].

Результаты исследования

В группе сравнения (II) результаты определения всех белковых тестов попали в референтные для дан-

Медианы и 25–75-й перцентили абсолютных концентраций маркеров нутритивного статуса в группах

Группы исследуемых детей	Общий белок, г/л	Альбумин, г/л	Измеренный трансферрин, г/л	Расчетный трансферрин, г/л	Преальбумин, г/л
Группа I (n=17)	50,6 (44,7–59,4)	30,8 (26,3–36,8)	1,38 (1,19–1,73)	1,36 (1,20–1,76)	0,13 (0,11–0,16)
Группа II (n=14)	69,1 (65,3–72,9)	41,1 (36,8–46,7)	2,68 (2,38–3,00)	2,71 (2,40–3,07)	0,35 (0,34–0,38)

Примечание: различия медиан по всем аналитам в группах с $p < 0,01$.

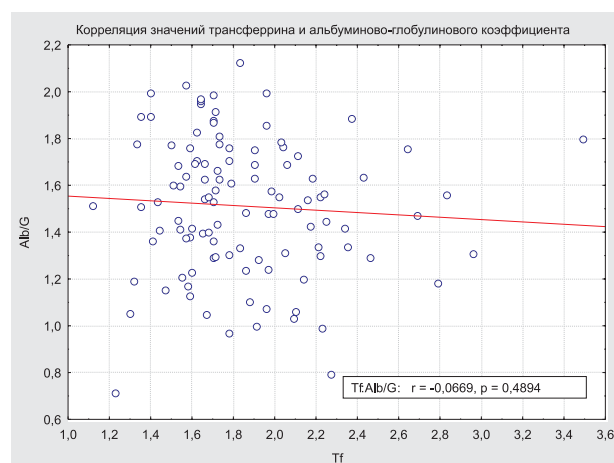
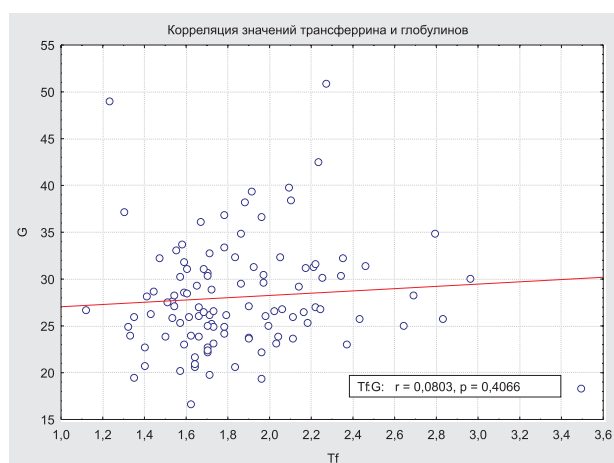
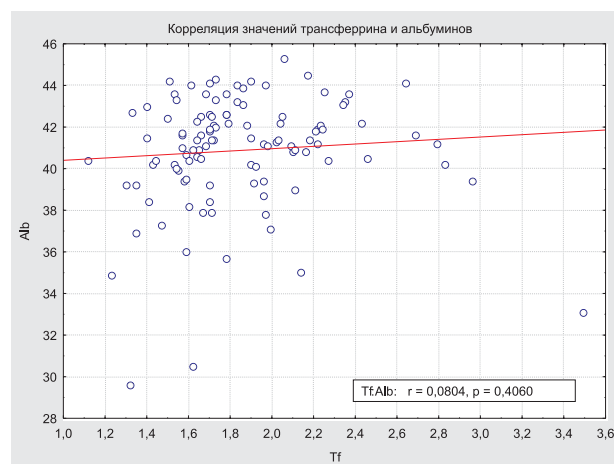
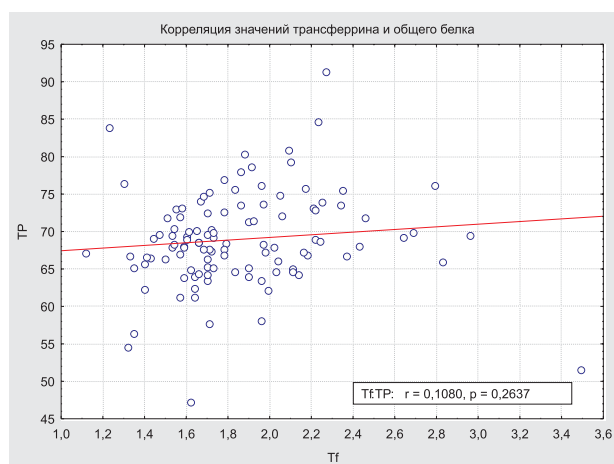


Рис. 1. Корреляционная взаимосвязь между трансферрином и другими белковыми маркерами нутритивного статуса

ного возраста детей интервалы. Для опытной группы пациентов (I) было характерно патологическое снижение концентрации общего белка в 13 случаях (76,5%), альбуминов – в 12 случаях (70,6%). Гипотрансферринемия и гипопреальбуминемия наблюдались соответственно у 14 (82,4%) и 16 (94,1%) детей. Количественное выражение всех значений согласно стратификации по группам представлено в таблице.

Анализ данных по всем анализам показал достоверность различий медиан с $p < 0,01$.

Корреляционный анализ показал практически полное отсутствие связи между трансферрином и другими белковыми маркерами вторичной НН (рис. 1). Коэффициент корреляции Пирсона (r) совокупных результатов иммунотурбидиметрического определения трансферрина и его расчета из ОЖСС составил 0,80 ($p < 0,001$). Уравнение регрессии имеет следующий вид: $Tf = 0,9844 \text{ cTf} + 0,2589$ (рис. 2).

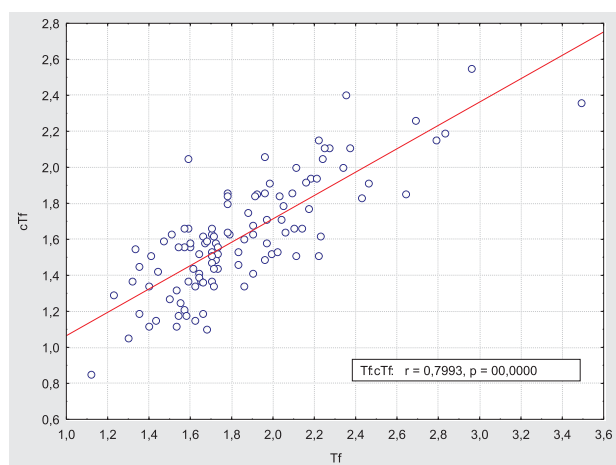


Рис. 2. Корреляция результатов иммунотурбидиметрического определения трансферрина и его расчета из ОЖСС

Обсуждение

У абсолютного большинства детей, проходящих курс ПХТ, регистрируются признаки вторичной НН, выражающиеся в значимом снижении тех или иных белковых маркеров ниже физиологических значений.

Согласно результатам регрессионного анализа широко распространенные биохимические показатели нутритивного статуса (общий белок, альбумины) оказались малоинформативными и слабо коррелирующими с концентрацией трансферрина (коэффициенты корреляции от -0,07 до 0,11). Это в первую очередь связано с тем, что их концентрация снижается поздно, а наличие сопутствующей инфекции может достаточно долго удерживать общий белок и глобулины на референтных уровнях.

Хотя по всем анализам в сравнении с контрольной группой детей были получены достоверные различия, для оценки острых состояний и контроля эффективности нутритивной терапии в ранние этапы лечения и реабилитации большинство маркеров не пригодны в связи с продолжительным временем полужизни. Мировой клинический опыт подтверждает тот факт, что наибольшей чувствительностью обладают трансферрин и преальбумин вследствие небольшого пула в организме, локализации исключительно во вне-

клеточной среде, доступности белковых молекул для действия протеиназ и, как следствие, способности отражать умеренную пищевую депривацию и быструю реакцию организма ребенка на токсический стресс. Соответственно, практическая медицина должна стремиться к включению исследования этих белков в стандарты лечения пациентов с высоким риском развития вторичной НН.

Вследствие сильной корреляционной связи расчетного трансферрина с измеренной концентрацией косвенный метод его измерения, предложенный нами ранее [5], может стать ключевым звеном в диагностике НН в клиниках, не имеющих технических и экономических возможностей для прямого иммунотурбидиметрического определения трансферрина.

Потенциальный практический интерес представляет поиск новых маркеров нутритивного статуса пациентов, включая небелковые компоненты. Основная цель таких исследований – поиск минимального количества тестов, максимально информативных и обладающих высокой чувствительностью и специфичностью.

ЛИТЕРАТУРА

1. Александрович Ю. С., Гордеев В. И. Оценочные и прогностические шкалы в медицине критических состояний. – СПб: ЭЛ-БИ-СПб, 2010. – С. 29–80.
2. Ветчинникова О. Н., Пичугина И. С., Верещагина В. М. Белково-энергетическая недостаточность у больных на постоянном амбулаторном перитонеальном диализе // Нефрология и диализ. – 2009. – № 3. – С. 242–250.
3. Зыбин К. Д., Муromов А. Е. Варианты нутритивной поддержки пациентов с септической патологией // Вест. интенсивной терапии. – М., 2005. – № 5. – С. 194–195.
4. Камышников В. С. Справочник по клинико-биохимической лабораторной диагностике. – Беларусь, 2000. – Т. 1. – С. 470–472.
5. Картавенков С. А., Борисова О. В., Панченко Э. А., Горбов Л. В. Использование регрессионной белковой модели в диагностике нутритивной недостаточности // Клин. лаборатор. диагностика. – 2008. – № 9. – С. 62.
6. Кишкун А. А. Руководство по лабораторным методам диагностики. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. – С. 250–256.
7. Кишкун А. А. Лабораторная диагностика неотложных состояний. – М.: Лабора, 2012. – С. 319–336.
8. Лейдерман И. Н., Малкова О. Г., Левит А. Л. и др. Протоколы и алгоритмы нутритивной поддержки в хирургической клинике // Вест. уральской медицинской академической науки. – 2009. – № 3. – С. 89–91.
9. Полин Р. А., Дитмар М. Ф. Секреты педиатрии: Пер. с англ. – М. – СПб: издательство «БИНОМ» – «Невский диалект», 1999. – С. 297–298.
10. Реброва О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ «STATISTICA» – М., 2003. – 312 с.
11. Словентатор В. Ю., Хмелевский Я. М. Методы оценки состояния питания в клинике // Анестезиология и реаниматология. – 1990. – № 2. – С. 66–71.
12. Халафян А. А. Современные статистические методы медицинских исследований. – М., 2008. – 320 с.
13. Щербакова Г. Н., Рагимов А. А. Энтеральное питание в многопрофильном стационаре. – М., 2006. – С. 10–24.
14. Basics in clinical nutrition. Edited for ESPEN courses. – Galen, Prague, 2000. – 416 p.

Поступила 15.11.2012